

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2000-16935
(P2000-16935A)

(43) 公開日 平成12年1月18日 (2000.1.18)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード* (参考)
A 6 1 K 31/165	A B S	A 6 1 K 31/165	A B S 4 C 0 8 6
31/27	A A M	31/27	A A M 4 C 2 0 6
31/41	A B X	31/41	A B X
	A C D		A C D
	A D U		A D U

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 5 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平10-186234

(22) 出願日 平成10年7月1日 (1998.7.1)

(71) 出願人 000002831

第一製薬株式会社

東京都中央区日本橋3丁目14番10号

(72) 発明者 田中 淳二

東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第

一製薬株式会社東京研究開発センター内

Fターム (参考) 4C086 AA01 AA02 BC95 MA01 MA04

NA14 ZA15 ZA36 ZA45 ZA59

ZB11 ZB26 ZC20 ZC52

4C206 AA01 AA02 GA07 JA80 MA01

MA04 NA14 ZA15 ZA36 ZA45

ZA59 ZB11 ZB26 ZC20 ZC52

(54) 【発明の名称】 シクロオキシゲナーゼ阻害剤

(57) 【要約】

【課題】 シクロオキシゲナーゼ2阻害作用を有し、毒性、副作用の少ない化合物提供することである。

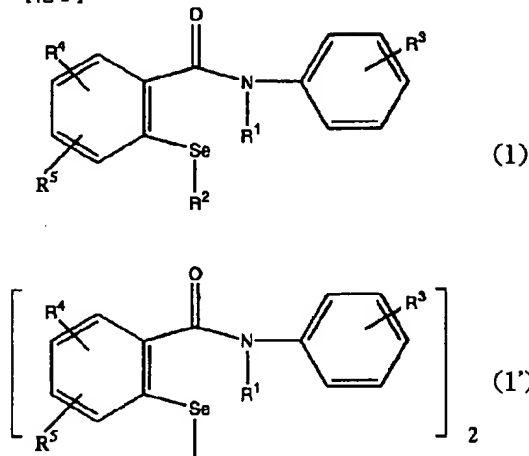
【解決手段】 イン ビトロ試験にてシクロオキシゲナーゼ2阻害作用を測定し、種々の化合物の中からシクロオキシゲナーゼ2阻害作用の強い化合物を選択する。

【効果】 本発明の代表化合物である、2-フェニルー1, 2-ベンズイソセレンゾール-3 (2H) -オン、その塩又はその水和物は、低い毒性で、強いシクロオキシゲナーゼ2阻害作用を示した。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 次の一般式(1)又は(1')

【化1】



(ここで、 R^1 は、水素原子、炭素数1～3のアルキル基、 R^2 は、水素原子、水酸基、分子中のチオール基を介して結合する有機基、又は、 R^1 と R^2 が、一緒になって形成する単結合を意味し、 R^3 は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～3のアルキル基、炭素数1～3のアルコキシル基、トリフルオロメチル基又はニトロ基を意味し、 R^4 及び R^5 は、同一又は異なり、水素原子、ハロゲン原子、炭素数C1～4のアルコキシル基、トリフルオロメチル基、又は、 R^4 と R^5 が一緒になって形成するメチレンジオキシ基を意味し、セレン原子は、酸化されていてよい。)で表される化合物、それらの塩、それらの水和物を有効成分とするシクロオキシゲナーゼ2阻害剤。

【請求項2】 R^2 が、分子中のチオール基を介して結合するペプチド、蛋白、又は糖蛋白、である請求項1記載のシクロオキシゲナーゼ2阻害剤。

【請求項3】 R^2 が、分子中のチオール基を介して結合するアルブミン、グルタチオン基、又は、 α -アミノ酸基、である請求項1又は2記載のシクロオキシゲナーゼ2阻害剤。

【請求項4】 2-フェニル-1, 2-ベンズイソセリナゾール-3 (2H)-オン、その塩又はその水和物を有効成分とするシクロオキシゲナーゼ2阻害剤。

【請求項5】 S-(2-フェニルカルバモイル-フェニルセレンル)-アルブミン、その塩、又はその水和物を有効成分とする、シクロオキシゲナーゼ2阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、シクロオキシゲナーゼ2阻害剤に関するもので、プロスタグランジンH、I、又はそれに続くトロンボキサン代謝物の合成を阻害することにより、医薬としての具体的な適用疾患として、虚血性疾患、老人性痴呆症、ガン、喘息、動脈硬化

症、各種炎症性疾患等への治療薬又は予防薬をあげることができる。

【0002】

【従来の技術】シクロオキシゲナーゼ(プロスタグランジン・エンドペルオキシド合成酵素)は、生体内においてアラキドン酸を基質として強い生理活性を有するプロスタグランジンH2を産生する酵素で、プロスタグランジンH2は生体内で、さらにプロスタグランジンD2、E2、F2やトロンボキサンA2、B2等の強い生理活性を有する代謝物を生成する。

【0003】即ち、シクロオキシゲナーゼを阻害すればプロスタグランジンH2のみならずプロスタグランジンD2、E2、F2やトロンボキサンA2、B2等の強い生理活性を有する化合物の生成を阻害することができる。

【0004】本酵素が炎症反応に関連することは良く知られ、アスピリンやインドメタシンを初めとしたシクロオキシゲナーゼ阻害剤が抗炎症剤として既に広く使用されている。これらの抗炎症剤が見いだされた当時、シクロオキシゲナーゼは、生体内に常在するシクロオキシゲナーゼしか知られていなかった。

【0005】しかし、最近、この常在型のシクロオキシゲナーゼの他に、通常は生体内に存在しないが、各種刺激で新たに誘導、生成される誘導型シクロオキシゲナーゼが発見され、従来より知られる常在型シクロオキシゲナーゼをシクロオキシゲナーゼ1、新たに発見された誘導型シクロオキシゲナーゼをシクロオキシゲナーゼ2と命名された。さらに、このシクロオキシゲナーゼ2が虚血性疾患、老人性痴呆症、ガン、喘息、動脈硬化症、各種炎症性疾患等の疾患に深く関与することが最近明らかにされ、このシクロオキシゲナーゼ2を阻害する薬剤がこれら疾病の治療薬となる可能性が示唆されている (G. Cirino, Biochem. Pharmacol. 55:105-111, 1998)。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明者は、上記疾病の治療薬として優れたシクロオキシゲナーゼ2阻害剤であって、毒性及び副作用の少ない臨床適用可能な化合物を有効成分とする医薬を提供することにある。

【0007】

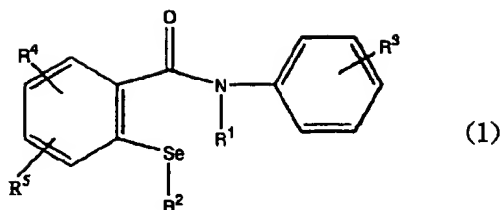
【課題を解決するための手段】(1)本発明は、以下に示す式(1)又は(1')

【0008】

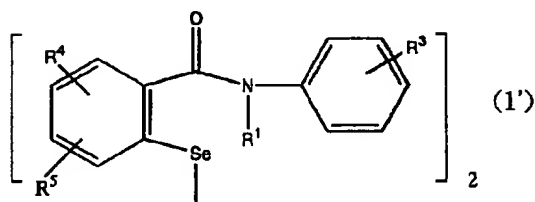
【化2】

3

4



(1)



(1')

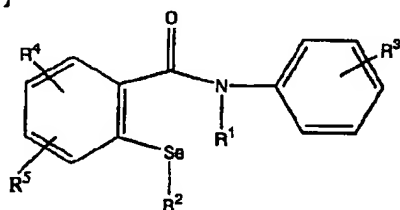
(ここで、 R^1 は、水素原子、炭素数1～3のアルキル基、 R^2 は、分子中のチオール基を介して結合する蛋白、ペプチド、又は、 R^2 と R^1 が、一緒になって形成する単結合を意味し、 R^3 は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～3のアルキル基、炭素数1～3のアルコキシル基、トリフルオロメチル基又はニトロ基を意味する。)で表される化合物、それらの塩、それらの水和物を有効成分とするシクロオキシゲナーゼ2の阻害剤に関する。

【0009】(2) また、本発明は、2-フェニル-1, 2-ベンズイソセレナゾール-3 (2H) -オン (以下、本化合物を化合物Aとする。)、その塩又はその水和物を有効成分とするシクロオキシゲナーゼ2の阻害剤に関する。

【0010】更に、本発明は、式(2)

【0011】

【化3】



(ここで、 R^2 は、分子中のチオール基を介して結合する蛋白又はペプチドを意味する。)で表される化合物、その塩、又はその水和物を有効成分とするシクロオキシゲナーゼ2阻害剤に関する。

〔錠剤〕

化合物A	50mg
カルボキシメチルセルロース	25mg
でんぶん	5mg
結晶セルロース	40mg
ステアリン酸マグネシウム	2mg

計

122mg

【0022】化合物Aは通常経口投与においても、ま

【0012】また、本発明は、S-(2-フェニルカルバモイル-フェニルセレニル)-アルブミン (以下、本化合物を化合物Bとする。)、その塩、又はその水和物を有効成分とする、シクロオキシゲナーゼ2阻害剤に関する。

【0013】本発明に係る化合物について説明する。

【0014】本発明は、式(1)で表される化合物を有効成分とするシクロオキシゲナーゼ阻害剤に関するものであるが、式(1)で表される化合物の置換基について説明する。 R^1 は、水素原子、又は炭素数1～3のアルキル基であり、好ましくは、水素原子である。 R^2 は、分子中のチオール基を介して結合する蛋白、ペプチド、又は、 R^2 と R^1 が、脱離して形成する単結合を意味する。 R^3 は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～3のアルキル基、炭素数1～3のアルコキシル基、トリフルオロメチル基又はニトロ基を意味するが、これらの中で、好ましいものは、水素原子である。

【0015】また、本発明は式(2)で表される化合物を有効成分とするシクロオキシゲナーゼ阻害剤に関するものであるが、式(2)で表される化合物の置換基について説明する。

【0016】式(2)中の R^2 は、分子中のチオール基を介して結合する蛋白又はペプチドを意味する。この蛋白又はペプチドについては、生理的に許容される蛋白であれば、種類を問わないが、これらの中で好ましいものは、アルブミン、グロブリン等の血清中の蛋白である。これらの血清中の蛋白の中で好ましいものは、アルブミンである。アルブミンの中では、ヒトアルブミンが好ましい。

【0017】本発明で用いた化合物Aの合成方法については、特公平2-38591号(特開昭57-67568号)に既に開示されている。また、化合物Bの合成については、特開平7-233056号に既に開示されている。

【0018】本発明に係る化合物Aは、賦形剤、結合剤、崩壊剤、溶解剤等の添加剤と共に公知の製剤技術により、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤、注射剤等の剤型とすることができる。

【0019】製剤の具体例を以下に示す。

【0020】錠剤を例に挙げるとその処方例は以下である。

【0021】

化合物A	50mg
カルボキシメチルセルロース	25mg
でんぶん	5mg
結晶セルロース	40mg
ステアリン酸マグネシウム	2mg

122mg

た、注射等の非経口的な経路による投与においても、各

々期待する主薬効を発現できる。

【0023】化合物Aの投与量は、経口投与の場合、成人一人あたり100～2000mg/日であり、好ましくは、200～1000mg/日の範囲であり、患者の症状に応じて、適宜増減することができる。

【0024】本発明にかかわる2-フェニルカルバモイル-フェニルセレニル誘導体及びその生理学的許容塩は通常経口又は非経口投与することができ、その投与量は経口投与の場合、通常成人1人当たり0.05～1000mg/日の範囲である。

【0025】【毒性】 化合物A及び化合物Bの毒性については、マウス及びラットにおけるLD50値を求めることにより検討したところ、マウスにおけるLD50値は経口投与で6810 (mg/kg) 以上、腹腔内投与では(740mg/kg)であった。またラットにおいて得られたLD50値は、高用量であり、安全性の高い化合物であるという結果を示した。当該化合物である2-フェニルカルバモイル-フェニルセレニルアルブミンの生理食塩水溶液をマウスに5g/kgとなるように静脈内投与して急性毒性を検討したところ、LD50>> 1g/kgと安全性の高いものであることが確認された。

【0026】【急性毒性】 8週齢のWistar系雄性ラット4匹に、1g/kg/3mlのS-(2-フェニルカルバモイル-フェニルセレニル)アルブミンの生理食塩水溶液を静脈内に投与し、その後24時間まで観察した。全例特記すべき副作用と思われる症状は認められず、24時間後まで、全例生存した。また、マウス又はラットに高用量を投与したときの所見としても、副作用として問題となるような症状は認められていない。

【0027】これらの中でも、S-(2-フェニルカルバモイル-フェニルセレニル)アルブミンについては最も好ましい効果を期待することができる。本発明にかかわるシクロオキシゲナーゼ2の生成物プロスタグランジンH2及び更に、プロスタグランジンH2が代謝されたプロスタグランジンD2、E2、F2やトロンボキサンA2、B2等のアラキドン酸カスケード下流の化合物が障害の発現に関与する具体的疾患としては、前述の理由より、虚血性疾患、老人性痴呆症、ガン、喘息、動脈硬化症、各種炎症性疾患をあげることができる。これらの疾患について、2-フェニルカルバモイル-フェニルセレニル誘導体又はその生理学的許容塩の投与により好ましい後遺症の改善効果を期待することができる。

【0028】ここで、2-フェニルカルバモイル-フェニルセレニル誘導体としては、化合物A及び化合物Bを含むものとする。

【0029】本発明にかかわる2-フェニルカルバモイル-フェニルセレニル誘導体及び生理学的許容塩は、賦形剤、結合剤、崩壊剤、溶解剤等の添加剤と共に公知の

製剤技術により錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤、注射剤等の剤型とすることができる。

【0030】【発明の効果】 本発明にかかわる2-フェニル-1, 2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オン誘導体及び2-フェニルカルバモイル-フェニルセレニル誘導体は、シクロオキシゲナーゼ2によるアラキドン酸からプロスタグランジンH2の生成に対する試験管内実験において、著明な阻害活性を認めた。本阻害活性はインドメタシンの阻害活性よりも強いものであった。

【0031】従って、本発明にかかわる2-フェニル-1, 2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オン誘導体及び2-フェニルカルバモイル-フェニルセレニル誘導体はシクロオキシゲナーゼ2の代謝物プロスタグランジンH2が障害の惹起に関与する上述の疾病の治療に優れたものである。以下、本発明を実施例により説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

【0032】以下に実施例を挙げて説明するが、本発明は、実施例にのみ限定されるものではない。

【0033】

【実施例】実施例1

アラキドン酸を10mg/1.0mlとなるようにメタノールに溶解し、その10μlを試験管にとり、¹⁴C標識アラキドン酸 5μCiを添加した。室温・窒素気流下、溶媒を留去、乾固させた後、50μlのDMSOで溶解した。2mMのフェノールを含む5mMトリス塩酸緩衝液(pH8.0)10mlを加え、超音波処理により溶解した。別途最終濃度が0.1～10μMとなるように溶解した被験化合物の溶液5μl(HSA結合体は上記緩衝液に溶解、その他はDMSOに溶解)に、この基質溶液を0.5mlずつ加え、35℃下、約10分間ブレインキュベーションした。シクロオキシゲナーゼ2(ヒツジ胎盤由来酵素; Cayman Chem.社製)のそれぞれの酵素溶液を上記緩衝液で10倍希釈し、その20μlを上記アラキドン酸溶液に加え、酵素反応を開始し、35℃にてインキュベーションした。酵素反応開始後30分に反応液に0.5mlの氷冷メタノールを加え、酵素反応を停止した。この溶液0.9mlに2.0mlの2%酢酸水溶液を加えた後、3.0mlの酢酸エチルでアラキドン酸及びその代謝物を抽出した。酢酸エチル(2.0ml)を別の試験管にとり、減圧下、溶媒を留去、乾固させた。100μlのメタノールを加え溶解後、その5μlを高分解能薄層クロマトグラフにスポットし、クロロホルム/酢酸エチル/メタノール/酢酸/水=70/30/8/1/0.5(v/v)にて展開、アラキドン酸とその代謝物を分離した。富士フィルム製イメージングプレートに高分解能薄層クロマトグラフプレートに¹⁴C標準線源と共に暴露し、富士フィルム製バイオイメージアナライザーBAS-2000にてオートラジオグラムを作製した。画像解析装置にて、¹⁴C

標準線源の黒化度より標準曲線を作成し、アラキドン酸
及びその代謝物プロスタグランディン H2 の黒化度よ
り、それぞれの放射エネルギーを算出した。インドメタシンは
シグマ社製を用い、PZ25は、ローンブーラン社より

譲受したものを用いた。

【0034】

【表1】

表1 シクロオキシゲナーゼ2阻害

化合物 Dose (μ M)	% P G H 2 の生成			
	化合物 A	化合物 B	PZ25	インドメタシン
1	91.8 \pm 14.3	78.33 \pm 10.58	N.D.	N.D.
3	78.6 \pm 5.28	72.13 \pm 4.53 *	103.25 \pm 9.29	95.55 \pm 7.87
10	46.88 \pm 6.49**	35.40 \pm 1.49 **	103.53 \pm 11.2	99.45 \pm 7.80
30	20.10 \pm 1.95**	N.D.	93.9 \pm 9.06	96.55 \pm 9.63
100	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

N.D.: 実施せず。

有意差: *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$

ウィリアムス-ウィルコクソン型検定法による。

化合物 A: 2-フェニル-1, 2-ベンズイソセレンゾール-3 (2H)
-オン、

化合物 B: S-(2-フェニルカルバモイル-フェニルセレン)-アルブ
ミン、

PZ25: 2-フェニル-1, 2-ベンズイソチアゾール-3 (2H)
-オン

フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁷

A61K 31/41

// C07D 293/12

識別記号

AED

FI

A61K 31/41

C07D 293/12

テマコード(参考)

AED